ÜBER DIE EINWIRKUNG

VON

METHYLAMIN UND DIAETHYLAMIN

AUF

ACETESSIGESTER.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN PHILOSOPHISCHEN FACULTÄT

DER

KÖNIGL. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VORGELEGT VON

OTTO KUCKERT

AUS

ZEITZ (PROVINZ SACHSEN).

WÜRZBURG

BECKER'S UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI

1885.

Meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor Dr. *J. Wislicenus* spreche ich für die mir bei Ausführung dieser Arbeit stets in reichem Maasse erwiesene Anleitung und Unterstützung meinen herzlichsten Dank aus.

Nachdem *Geuther*[1]) im Jahre 1863 aus Aethylacetessigester durch wässeriges Ammoniak zwei Verbindungen erhalten hatte, nämlich einen in Wasser unlöslichen, aus Alkohol in monoklinen Tafeln von 59,5° Schmelzpunkt krystallisirenden Körper, welcher nach der Gleichung:

$$C_8H_{14}O_3 + HH_3 = C_8H_{15}NO_2 + H_2O$$

gebildet sein musste, und daneben in Wasser lösliche, bei 90° schmelzende Nadeln, welche unter Austritt von Alkohol gemäss dem Ausdrucke:

$$C_8H_{14}O_3 + NH_3 = C_6H_{11}NO_2 + C_2H_6O$$

entstehen, studirte unter seiner Leitung *R. Brandes*[2]) die Einwirkung des Ammoniaks auf Aethylacetessigsäure-Methylester. Angeblich sollen dabei, unter analoger Umsetzung wie bei dem Aethylester der Acetessigsäure, ebenfalls zwei Derivate entstehen:

$$C_7H_{12}O_3 + NH_3 = C_7O_{13}NO_2 + H_2O$$

und

$$C_7H_{12}O_3 + NH_3 = C_5H_9NO_2 + C_2H_6O.$$

---

[1]) Jahresbericht 1863, 323.

[2]) Zeitschrift für Chemie 1866, 459.

1878 untersuchte *Precht*[1]) die Reaction zwischen dem Acetessigester selbst und Ammoniak. Er gewann unter Austritt von Wasser grosse monokline Prismen, deren Schmelzpunkt nicht ganz constant war, deren Zusammensetzung aber der Formel $C_6H_{11}NO_2$ entsprach.

1882 nahm *Duisberg*[2]) in *Geuthers* Laboratorium dieselben Versuche wieder auf, wobei er das gleiche Produkt wie *Precht,* indessen von 21° Schmelzpunkt, erhielt. Dasselbe wurde von ihm „Paramidoacetessigester" genannt und seine Constitution durch die Formel:

$$\begin{array}{l} CH.NH_2 \\ \| \\ CH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CO.OC_2H_5 \end{array}$$

ausgedrückt.

Die grosse Unwahrscheinlichkeit dieser Constitutionsformel veranlasste Herrn Prof. *Wislicenus,* neue Versuche über den Paramidoacetessigester durch *N. Collie*[3]) anstellen zu lassen. Dieselben ergaben allerdings die Kenntniss zahlreicher interessanter Umsetzungen dieses Körpers, genügten aber nicht zur definitiven Entscheidung der Constitutionsfrage.

Es blieb nach dem chemischen Verhalten des Paramidoacetessigesters die Wahl zwischen zwei Formeln:

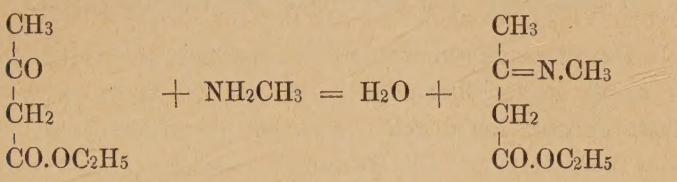
$$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ C{=}NH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CO.OC_2H_5 \end{array} \qquad \text{und} \qquad \begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ C{-}NH_2 \\ \| \\ CH \\ | \\ CO.OC_2H_5 \end{array}$$

β-Imidobuttersäureester — β-Amido-α-Crotonsäureester

[1]) Ber. 11. 1193.
[2]) Annalen der Chem. 213. 166.
[3]) Annalen 226, 294.

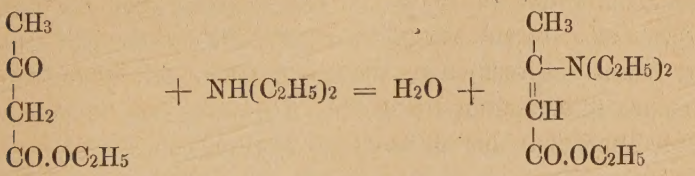
zwischen welchen zweifelsohne nur durch das Studium der Reaction zwischen Acetessigester und Mono- oder Dialkylaminen entschieden werden konnte.

Ist nämlich der Paramidoacetessigester der β-Imidobuttersäureester, so kann eine analoge Verbindung nur aus Monoalkylaminen entstehen:

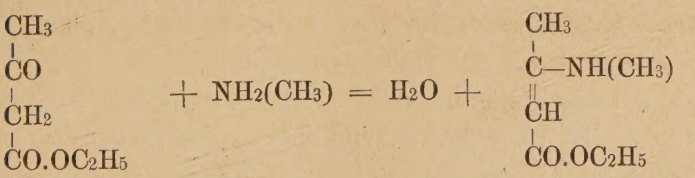


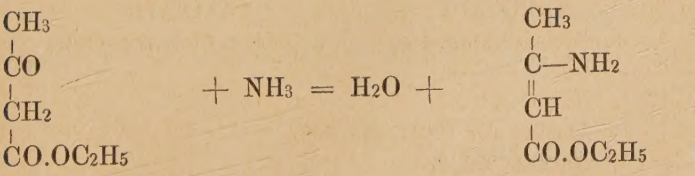
nicht aber aus Dialkylaminen.

Reagiren dagegen die letzteren ganz ähnlich wie Monoalkylamine und Ammoniak, so ist damit der Paramidoacetessigester der β-Amido-α-Crotonsäureester; denn der Vorgang kann nur unter Austritt von Wasserstoff aus der Methengruppe stattfinden:



analog damit:





Von Herrn Prof. *Wislicenus* wurde ich demgemäss aufgefordert, diese Umsetzungen zu studiren und zwar als Monoalkylamin das Methylamin, als secundäre Base dagegen Diaethylamin zu verwenden.

I. Einwirkung von Methylamin auf Acetessigester.

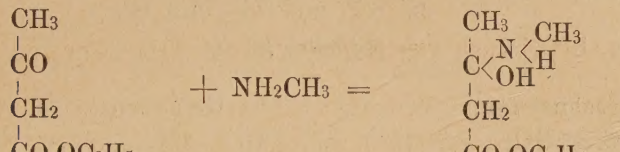
Das zu meinen Versuchen verwendete Methylamin stellte ich selbst nach der Methode von *A. W. Hofmann*[1]) aus Acetamid und Brom dar. Das bei der Einwirkung von Brom und Aetzkali auf Acetamid entwickelte Gas wurde in Salzsäure aufgefangen, durch Eintrocknen das Methylammoniumchlorür gewonnen und zur Trennung von Salmiak aus absolutem Alkohol umkrystallisirt. Nach Bedarf wurde es in Gasentwicklungsapparaten durch concentrirte Kalilauge zersetzt.

Beim Einleiten des durch entwässertes Aetzkali getrockneten Methylamingases in Acetessigester stieg die Temperatur sehr schnell auf 50° bis 60°. Die Flüssigkeit trübt sich durch ausgeschiedene Wassertröpfchen und bildet dann beim Zuleiten des Gases bis zur Sättigung zwei Schichten, wovon die obere aus wässerigem Methylamin besteht und die untere ein stark lichtbrechendes Oel darstellt.

Sättigt man dagegen stark abgekühlten Acetessigester mit Methylamingas, so erstarrt das Ganze zu einer weissen festen Masse, welche frisch dargestellt bei 42° bis 43° zu einer anfangs vollkommen homogenen Flüssigkeit schmilzt, die sich aber alsbald trübt und sich in zwei Schichten, die obere wässerige und die untere ölige, trennt. Dieselbe Zersetzung findet unter Verflüssigung des Körpers statt, wenn derselbe sich bei gewöhnlicher Temperatur selbst überlassen bleibt.

[1]) Ber. 15. 765.

Da, wie mehrfache Versuche ergaben, von einem Molecul Acetessigester fast genau ein Molecul Methylamin aufgenommen wird, so muss ein Anlagerungsprodukt entstanden sein, dem nicht wohl eine andere Formel als:



β-Oxy-Methylamidobuttersäureester

zukommen kann.

Bei gewöhnlicher Temperatur jedoch ist die erhaltene Verbindung nicht beständig, sondern scheidet Wasser aus unter Bildung einer flüssigen Verbindung, welche dieselbe Zusammensetzung besitzt, wie das vorher erhaltene stark lichtbrechende Oel.

Nach der Trennung des letzteren von der wässerigen Schicht, wurde es der fraktionirten Destillation unterworfen.

Unter gewöhnlichem Luftdrucke fand dabei, gerade wie an dem Paramidoacetessigester nach *Collies* Beobachtung, starke Zersetzung unter Bildung brauner Schmieren statt, im Vacuum dagegen blieb letztere fast ganz aus, der Hauptheil aber ging unter einem Drucke von 50 mm Quecksilberhöhe bei 133° als farbloses Oel über, welches bei der Analyse folgende Ergebnisse lieferte:

I. 0,2732 gr Substanz: 0,5917 gr CO_2
und 0,2338 gr H_2O

II. 0,3019 gr Substanz: 0,6509 gr CO_2
und 0,2582 gr H_2O

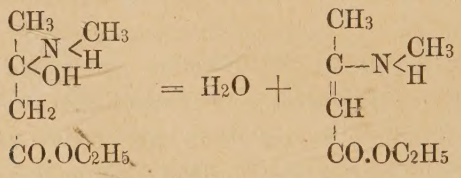
III. 0,2105 gr Substanz: 0,4539 gr CO_2
und 0,1811 gr H_2O

IV. 0,3911 gr Substanz: 33 ccm N
bei 8° und 750 mm Bar
= 0,04026 gr N.

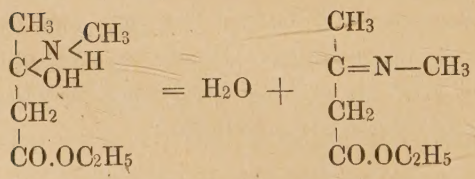
V. 0,3424 gr Substanz: 29,6 ccm N
bei 8,5° und 746 mm Bar.
= 0,03481 gr N.

	Berechnet für: $C_7H_{13}NO_2$		Gefunden: I.	II.	III.	IV.	V.
C_7	84	58,74	59,07	58,80	58,81	—	—
H_{13}	13	9,10	9,51	9,50	9,56	—	—
N	14	9,79	—	—	—	10,29	10,11
O_2	32	22,37	—	—	—	—	—
	143	100,00					

Die Frage, nach welcher der beiden folgenden Gleichungen sich die Wasserabspaltung vollzieht,



oder



muss selbstverständlich noch offen bleiben, indessen zeigen alle Erscheinungen absolute Uebereinstimmung mit den von *Collie* bei der Umsetzung mit Ammoniak beobachteten Vorgängen.

Was die Eigenschaften des neuen Körpers, des „methylirten Paramidoacetessigesters“, anbetrifft, so er-

scheint derselbe als farbloses, stark lichtbrechendes Oel, welches auch in einer Kältemischung nicht erstarrt. In Wasser unlöslich, lässt es sich mit Alkohol und Aether in jedem Verhältnisse mischen. Bei gewöhnlichem Luftdrucke siedet es unter theilweiser, indessen geringer Zersetzung bei 215°.

Collie[1]) fand, dass der Paramidoacetessigester, wenn seine wässerig-alkoholische Lösung mit den Lösungen von Bleiacetat, Quecksilberchlorid, Zinksulfat, Eisensulfat versetzt wurde, unter Freiwerden von Acetessigester und Ammoniumsalz amorphe Niederschläge ergab, welche meist aus den Hydroxyden der Metalle bestanden. Nur Kupfersulfat bildete Kupferacetessigester in reichlicher Menge, welcher durch Benzol dem Hydroxyd entzogen werden konnte und nach dem Umkrystallisiren den normalen Schmelzpunkt 182°[2]) besass.

Genau ebenso verhält sich gegen die genannten Metallsalze der ölförmige methylirte Paramidoacetessigester. Es tritt stets Bildung von Methylammoniumsalz und Acetessigester ein. Die Niederschläge enthalten meist wenig organische Verbindungen. Fast ganz aus solcher aber besteht die durch Kupfervitriol verursachte Fällung, welche beim Erkalten des heissen Benzolauszuges in den grünen, bei 182° schmelzenden Nadeln des Kupferacetessigesters erhalten wird. Der Vorgang verläuft demnach auch hier gemäss der Gleichung:

$$2\,C_7H_{13}NO_2 + CuSO_4 + 2\,H_2O = (C_6H_9O_3)_2Cu + [N(CH_3)H_3]_2SO_4.$$

Auch Säuren spalten das Einwirkungsprodukt des Methylamins auf Acetessigester sofort in ihr Methylammoniumsalz und Acetessigester.

---

[1]) Annalen 226, 302.

[2]) *M. Conrad*, Annalen 188, 270.

II. Einwirkung von Diäthylamin auf Acetessigester.

Mischt man moleculare Mengen von Acetessigester und Diäthylamin mit einander, so findet keinerlei energische Reaction statt. Nach längerem Stehen jedoch trübt sich die anfangs vollkommen homogene wasserhelle Flüssigkeit unter Gelbfärbung und trennt sich in eine wässerige und eine ölige Schicht. Die letztere ging im luftverdünnten Raume schliesslich bei 20 mm Quecksilberdruck zwischen 160° und 163° als farbloses Oel über, nachdem sich bei den ersten Distillationen noch geringe Wassermengen abgespalten hatten. Zum Erstarren war das Oel nicht zu bringen. Bei der Analyse ergab es die folgenden Zahlen:

I. 0,2566 gr Substanz: 0,6061 gr CO_2
und 0,2409 „ H_2O.

II. 0,2368 „ „ 0,5588 „ CO_2
und 0,2190 „ H_2O.

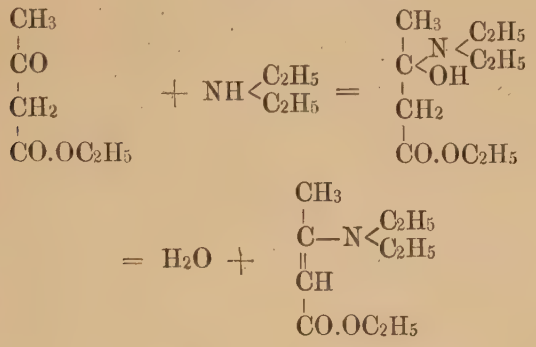
III. 0,5439 „ „ 34,6 ccm N
bei 10° und 760 mm Druck.

Die daraus sich berechnenden Procentwerthe stimmen gut mit den von der Formel $C_{10}H_{19}NO_2$ verlangten überein.

	Berechnet für $C_{10}H_{19}NO_2$		Gefunden: I.	II.	III.
C_{10}	120	64,86	64,42	64,36	—
H_{19}	19	10,27	10,43	10,28	—
N	14	7,57	—	—	7,61
O_2	32	17,30	—	—	—
	185	100,00			

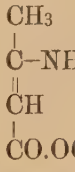
Die ölige Verbindung ist daher aus den Ingredienzien durch Austritt von Wasser, genau wie der Paramidoacet-

essigester aus Acetessigester und Ammoniak und wie das oben beschriebene Derivat des Methylamins entstanden. Da nun das Diäthylamin sich mit Acetessigester in keiner anderen Weise als der durch die Formel:



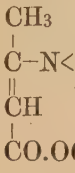
ausgedrückten umsetzen kann, der entstandene diäthylirte Paramidoacetessigester β-Diäthylamido-α-Krotonsäureester sein muss, so erscheinen auch die in ganz analoger Weise entstandenen Derivate des Ammoniaks und Methylamins ihrer Constitution nach aufgeklärt; es spricht keine Thatsache mehr für die β-Imidobuttersäure-Natur, sondern alle Gründe dafür, dass der Paramidoacetessigester

β-Amido-α-Krotonsäureester



und das Einwirkungsprodukt des Methylamins

β-Methylamido-α-Krotonsäureester



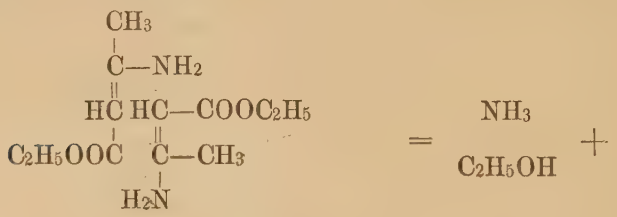
ist.

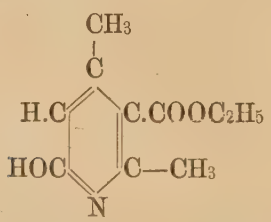
Der β-Diäthylamido-α-Krotonsäureester zeigt übrigens, genau wie die beiden anderen, die leichte Rückspaltung in Acetessigester und Diäthylammonsalz bei Einwirkung wässeriger Säuren..

III. Versuche über die Condensirbarkeit der beiden β-Alkylamido-α-Krotonsäureester zu Pyridinderivaten.

Collie hatte aus dem β-Amido-α-Krotonsäureester sowohl durch Erhitzen für sich allein, als auch bei der Einwirkung auf Paraldehyd in Gegenwart von Schwefelsäure, Condensationsprodukte erhalten, welche der Gruppe der Pyridinderivate angehören.

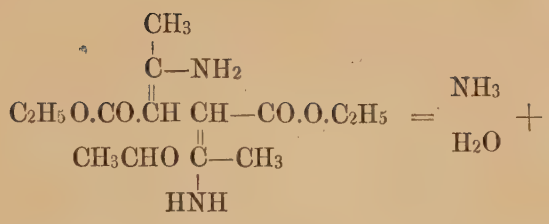
Im ersteren Falle entstand der Aethylester einer Oxylutidincarbonsäure

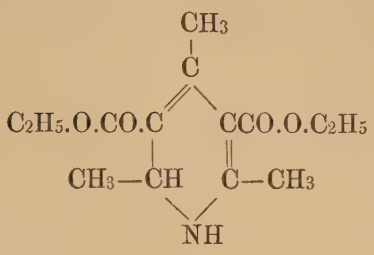




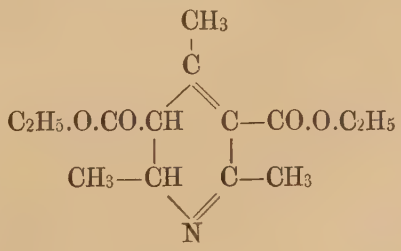
welcher in ziemlich beträchtlichen Mengen aus den zähöligen Rückständen der Destillation des Paramidoacetessigesters isolirt werden konnte; bei der Einwirkung von Schwefelsäure auf ein Gemisch des letzteren mit Paraldehyd wurde glatt Dihydrocollidindicarbonsäureester von *Hantzsch*[1]) gebildet:

[1]) Annalen 215, 21.





Die letztere Formel stimmt allerdings nicht ganz mit der von *Hantzsch* — allerdings unter aller Reserve — gegebenen überein, da sie eines der beiden Dihydro-Wasserstoffatome an Stickstoff gebunden annimmt, lässt sich aber ebensogut wie die *Hantzsch*'sche



genetisch ableiten.

Es war nun von Interesse, beide Wege der Condensation auch mit dem methylirten und diäthylirten Paramidoacetessigester zu versuchen.

Wie vorauszusehen, trat Condensation des β-Diäthylamido-α-Krotonsäureesters weder beim blossen Erhitzen, noch beim Zusammenbringen mit Paraldehyd und Schwefel-

säure ein. Die Diäthylverbindung destillirt auch bei gewöhnlichem Luftdrucke unverändert. Mit Paraldehyd und Schwefelsäure versetzt, lässt sie sofort den Geruch des Acetessigesters mit grösster Deutlichkeit hervortreten. Auf Zusatz von etwas Wasser scheidet sich letzterer als fast farbloses Oel ab, welches nach dem Abheben fast vollständig bei 180—182° destillirte und nur einen geringen, stickstofffreien Rückstand hinterliess, welcher einige Krystalle von Dehydracetsäure ausschied und wahrscheinlich aus Aethyliden-Acetessigester bestand. Die wässrig schwefelsaure Lösung enthielt nur Diäthylammonsulfat. Beim Destilliren derselben mit einem Ueberschusse von Kalilauge erhielt ich eine stark alkalisch reagirende Flüssigkeit, die mit Salzsäure neutralisirt auf Zusatz von Platinchlorid ein gut krystallisirendes Doppelsalz ergab, welches beim Glühen einer Quantität von 0,2390 gr eine Platinmenge von 0,0840 gr Platin oder 35,42% lieferte, wogegen die Formel $[N(C_2H_5)_2H_2]_2PtCl_6$ 35,14% Metall erfordert.

Anders verlaufen beide Vorgänge am β-Methylamido-α-Krotonsäureester.

Wie schon oben erwähnt wurde, hinterlässt derselbe beim Destilliren unter gewöhnlichem Drucke eine allerdings im Vergleiche zum β-Amido-α-Krotonsäureester nur sehr geringe Menge eines braunen zähen Rückstandes. In demselben scheiden sich bei mehrtägigem Stehen einige kleine weisse Nädelchen, welche nach dem Abpressen und mehrmaligen Umkrystallisiren aus Alkohol den Schmelzpunkt 108—109° besitzen. Leider war ihre Menge so verschwindend gering — ich erhielt trotz Aufopferns einer beträchtlichen Menge des Ausgangsmateriales schliesslich im Ganzen nur 0,08 gr — dass eine Feststellung der Zusammensetzung nicht möglich war.

Als der β-Methylamido-α-Krotonsäureester jedoch mit Paraldehyd gemischt wurde, trat auf Zusatz einer sehr ge-

ringen Menge Schwefelsäure unter erheblicher Wärmeentwickelung Reaction ein. Nachdem die Temperatur wieder gesunken war, wurde Wasser hinzugesetzt. Das sich abscheidende Oel wurde mit Aether verdünnt, durch wiederholtes Schütteln mit Wasser von Schwefelsäure befreit und im Exsiccator bis zum Verdunsten des Aethers stehen gelassen. Nach einigen Tagen war alles zu einem Krystallbrei erstarrt. Die Verbindung, welche nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus Aether prachtvolle farblose, lebhaft irisirende und blau fluorescirende Blätter und Tafeln von 86° Schmelzpunkt bildet, ist äusserlich dem *Hantzsch*'schen, von *Collie* in analoger Reaction aus Paramidoacetessigester dargestellten, aber bei 131° schmelzenden Dihydrocollidindicarbonsäureester fast zum Verwechseln ähnlich, enthält aber, wie die Analyse ergab, mehr Kohlenstoff und Wasserstoff.

Es lieferten nämlich:

I. 0,1377 gr Substanz: 0,3220 gr CO_2
und 0,1062 „ H_2O.

II. 0,2253 gr Substanz: 10,3 ccm N
bei 14° und 739 mm Druck.

Die aus diesen Zahlen berechneten procentischen Werthe führen nun zu der erwarteten Formel $C_{15}H_{23}NO_4$:

	Berechnet für $C_{15}H_{23}NO_4$		Gefunden: I.	II.
C_{15}	180	64,06	63,77	—
H_{23}	23	8,19	8,56	—
N	14	4,98	—	5,22
O_4	64	22,77	—	—
	281	100,00		

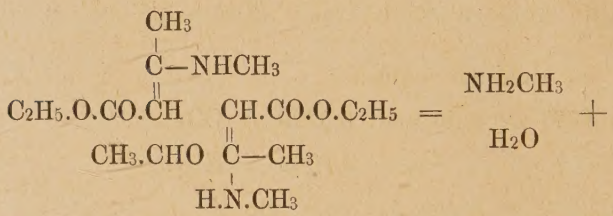
Wie *Collie* durch Condensation des Paramidoacetessigesters den *Hantzsch*'schen Dihydrocollidindicarbonsäureester erhielt:

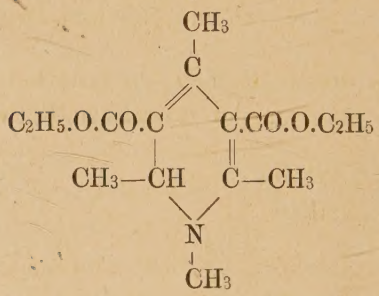
$$2\,C_6H_9(NH_2)O_2 + C_2H_4O = NH_3 + H_2O + C_{14}H_{21}NO_4,$$

so entsteht aus dem methylirten Paramidoacetessigester oder β-Methylamido-α-Krotonsäureester unter Austritt von Methylamin, welches sich in der schwefelsauren Lösung leicht nachweisen lässt, die um CH_2 reichere Verbindung, ohne Zweifel ein Methylhydrocollidindicarbonsäureester:

$$2\,C_6H_9(NHCH_3)O_2 + C_2H_4O = NH_2CH_3 + H_2O + C_{14}H_{20}(CH_3)NO_4$$

oder:





Wenn mir auch leider genügendes Material und ausreichende Zeit, um diesen Körper näher zu untersuchen, fehlt, so glaube ich doch, dass schon die nachgewiesene blosse Existenz dieser Verbindung insofern ein nicht unwichtiges Licht auf die Constitution der Dihydropyridin-

derivate wirft, als sie wenigstens die Möglichkeit der Bindung eines Wasserstoffatoms an das Stickstoffatom des Pyridinkernes erweist, für den Dihydrocollidindicarbonsäureester aber derartige Constitution höchst wahrscheinlich, ja fast zweifellos macht.

Ich habe übrigens nicht leichthin auf gründlicheres Studium des letzterwähnten Produktes verzichtet, sondern längere Zeit — wenn auch ohne Erfolg — versucht, für dasselbe ausgiebigere Darstellungsmethoden zu finden.

So sättigte ich z. B. ein alkoholisches Gemisch von Acetessigester und Paraldehyd mit Methylamin und suchte durch etwas Schwefelsäurezusatz die Reaction einzuleiten. Nach einiger Zeit wurde wie oben beschrieben verfahren. Die von der wässerigen getrennte Oelschicht bestand vorwiegend aus Acetessigester. Sie schied allerdings einige Kryställchen ab, dieselben schmolzen aber nicht bei 86°, sondern bei gegen 130°. Möglicherweise lag hier der *Hantzsch*'sche Dihydrocollidindicarbonsäureester (131° Fp.) vor, der dadurch entstanden sein mochte, dass dem Methylamin noch etwas Ammoniak beigemengt war und das entstandene Aldehydammoniak sich in normaler Weise mit Acetessigester condensirt hatte.

Mit ganz gleichem Misserfolge sättigte ich Paraldehyd mit Methylamin, setzte zwei Molecule Acetessigester hinzu und wollte hierauf durch langsames Zugeben von Schwefelsäure die Raction einleiten.

Augenscheinlich bildet sich beim Zusammentreffen von Methylamin mit Aldehyd überhaupt keine dem Aldehydammoniak entsprechende Verbindung, welche sich mit dem Acetessigester wie jenes zu vereinigen im Stande wäre. Nach *Hugo Schiffs*[1]) Mittheilungen sollen sich Aldehyde

[1]) Annalen III Supplementband 370 und Annalen 159, 158.

mit primären Aminbasen unter Wasseraustritt einfach nach folgendem Schema umsetzen:

$$\underset{\text{Aldehyd}}{\overset{\text{R}}{\overset{|}{\text{CHO}}}} + \underset{\substack{\text{primäre}\\ \text{Aminbase.}}}{\text{H}_2\text{NR}'} = \text{H}_2\text{O} + \overset{\text{R}}{\overset{|}{\text{CH}}} = \text{NR}'$$

Nach besonderen Versuchen, welche ich an anderem Orte publiciren werde, scheint die Reaction zwischen Aethylaldehyd und Monomethylamin nicht in so einfacher Weise abzulaufen. Eine Verbindung, welche dem Aldehydammoniak entspräche, erhält man freilich auch nicht, so dass das Misslingen der letztmitgetheilten Versuche nicht auffallen kann.